

## Микросателлитная нестабильность колоректального рака в детском возрасте (клиническое наблюдение)

С.С. Тодоров

Морфологический отдел ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Контакты: Сергей Сергеевич Тодоров [setodorov@yandex.ru](mailto:setodorov@yandex.ru)

Иммуногистохимическое исследование аденокарциномы толстой кишки у ребенка выявило микросателлитную нестабильность белков MLH1, MSH2, MSH6, высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 и дисбаланс процессов апоптоза.

**Ключевые слова:** дети, микросателлитная нестабильность, иммуногистохимия, колоректальный рак

DOI: 10.17650/2220-3478-2017-7-1-69-71

### Microsatellite instability of colorectal cancer in childhood (clinical case)

S.S. Todorov

Morphology Department, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
29 Nakhichevanskiy Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia

Immunohistochemical study of colon adenocarcinoma in the child showed microsatellite instability MLH1, MSH2, MSH6, a high level of proliferative activity of Ki-67 and apoptosis imbalance.

**Key words:** children, molecular biology, immunohistochemistry, colorectal cancer

#### Введение

В последние годы показано, что нарушения репарации (mismatch repair) генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* могут лежать в основе развития синдрома Линча в детском возрасте, обсуждается клиническое и прогностическое значение полученных данных [1–3].

Нарушение репарации указанных генов и их белков лежит в основе микросателлитной нестабильности, ведущей к множественным мутациям, т. е. к формированию «мутантного» фенотипа. В большинстве случаев колоректальный рак может быть результатом хромосомной нестабильности (генотип микросателлитной нестабильности). В 15 % наблюдений может возникать генотип микросателлитной нестабильности, который лежит в основе врожденного неполипозного рака толстой кишки [4, 5].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

#### Клинический случай

Изучен операционный материал удаленной прямой кишки у ребенка 10 лет с применением гистологического, иммуногистохимического исследований (оценка белков *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MDM2*, *Ki-67*, *NSE*).

Известно, что заболевание у мальчика 10 лет дебютировало за несколько месяцев до поступления в стационар. Родители ребенка обратили внимание на кровозамазанье при акте дефекации. По месту жительства ребенку был установлен диагноз трещины ануса; консервативное лечение не дало результатов. Ректороманоско-

пия выявила полип прямой кишки на 8 см от ануса, в связи с чем была выполнена эндоскопическая полипэктомия (гистологическое исследование по месту жительства не выполнялось), однако после манипуляции кровозамазанье сохранялось. Выполнена ректоскопия, выявлен полип (в прямой кишке, отступя 1,0 см от прежнего места удаления полипа диаметром 0,7 см), была проведена полипэктомия. Гистологическое исследование полипа: аденокарцинома. В связи с этим ребенка перевели в стационар для дообследования и лечения. Была проведена повторная колоноскопия, по данным которой обнаружено на 7 см от ануса экзофитное образование по типу блюдцеобразной опухоли с изъязвлением в центре (выполнена биопсия). На 18 см от ануса в сигмовидной кишке был обнаружен полип размером 0,7 × 0,5 см на суженном основании с гладкой поверхностью.

Гистологическое заключение: в прямой кишке регистрируются фрагменты умеренно-дифференцированной аденокарциномы G<sub>2</sub> с изъязвлением, воспалением, инвазивным ростом в собственную пластинку слизистой оболочки; в сигмовидной кишке тубулярная аденома. В связи с этим ребенку были проведены 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX, после которой выполнена низкая передняя резекция прямой кишки.

Гистологическое заключение операционного материала: умеренно-дифференцированная аденокарцинома G<sub>2</sub> с нейроэндокринным компонентом, инвазией всех слоев стенки кишки, умеренно выраженным хроническим

воспалением стромы опухоли. В 3 лимфатических узлах брыжейки прямой кишки — гиперплазия лимфоидной ткани, в 1 лимфатическом узле — гранулематозно-некротический лимфаденит.

Морфологическое исследование опухоли выявило наличие трубчатых, железисто-криброзных структур с крупными вытянутыми гиперхромными ядрами (аденокарцинома G<sub>2</sub>) (рис. 1).

В структурах аденокарциномы отмечалась высокая пролиферативная активность клеток железистого эпителия (Ki-67 — 65 %) (рис. 2), отдельные железистые комплексы экспрессировали белок NSE (рис. 3), что указывало на наличие нейроэндокринных клеток в опухоли (аденокарцинома с нейроэндокринным компонентом).

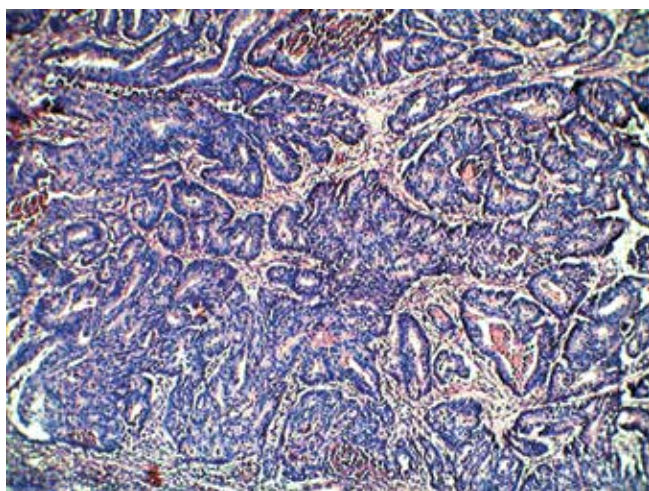
Белок MDM2 давал резкую ядерную экспрессию в большинстве железистых структур аденокарциномы.

При оценке белков микросателлитной нестабильности было показано, что белок PMS2 не имел ядерной экспрессии в опухоли, остальные белки (MLH1, MSH2, MSH6) давали яркую ядерную экспрессию в ткани опухоли (рис. 4–6).

Адьювантная полихимиотерапия не проводилась, пациент выписан для наблюдения по месту жительства в онкодиспансере.

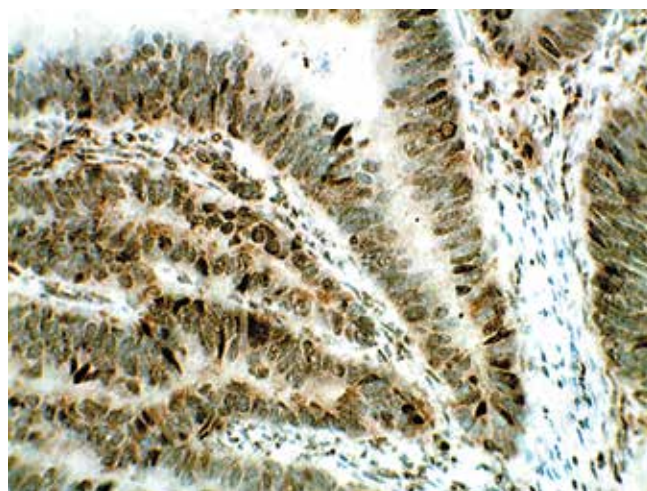
### Заключение

Колоректальный рак детского возраста является редкой онкологической патологией, что затрудняет его



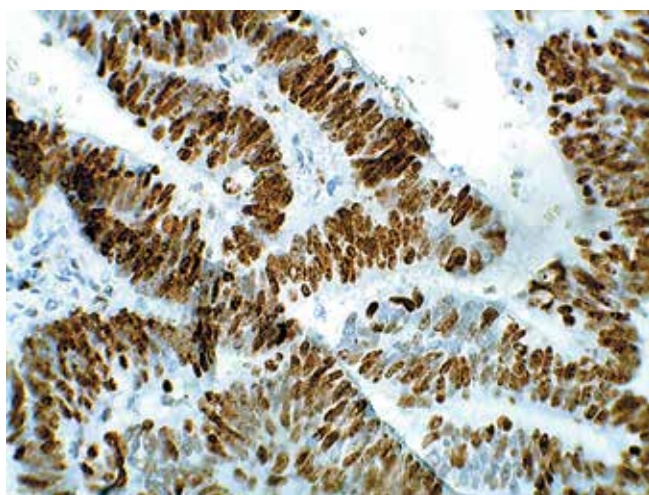
**Рис. 1.** Железисто-криброзные структуры рака в толще мышечной оболочки стенки кишки. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

**Fig. 1.** Glandular cribriform cancer structures in the muscular tunic of the bowel. Hematoxylin-eosin staining, × 100



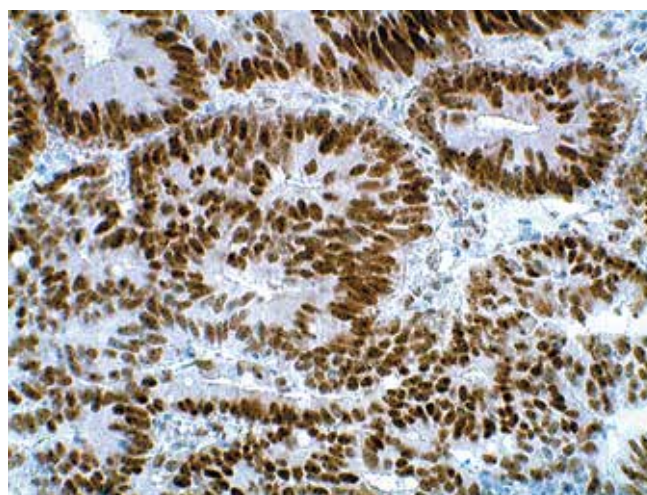
**Рис. 3.** Положительная экспрессия белка NSE в структурах аденокарциномы. Иммуногистохимическая реакция, × 200

**Fig. 3.** Expression of NSE protein in adenocarcinoma cells. Immunohistochemical reaction, × 200



**Рис. 2.** Индекс пролиферации Ki-67 в структурах аденокарциномы составляет 65 %. Иммуногистохимическая реакция, × 200

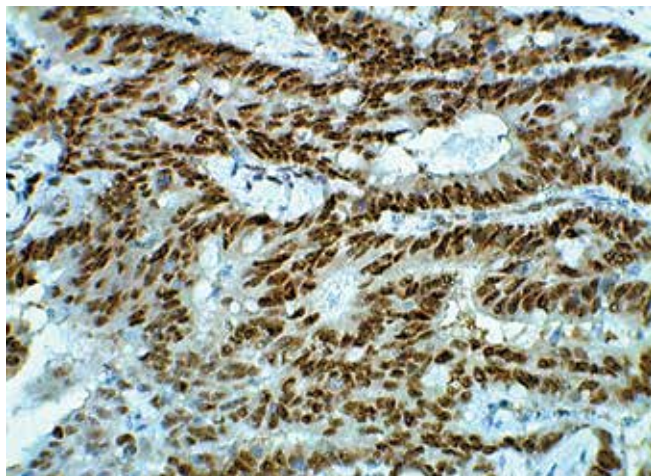
**Fig. 2.** Ki-67 proliferation index in adenocarcinoma cells is 65 %. Immunohistochemical reaction, × 200



**Рис. 4.** Яркая ядерная экспрессия белка MLH1. Иммуногистохимическая реакция, × 200

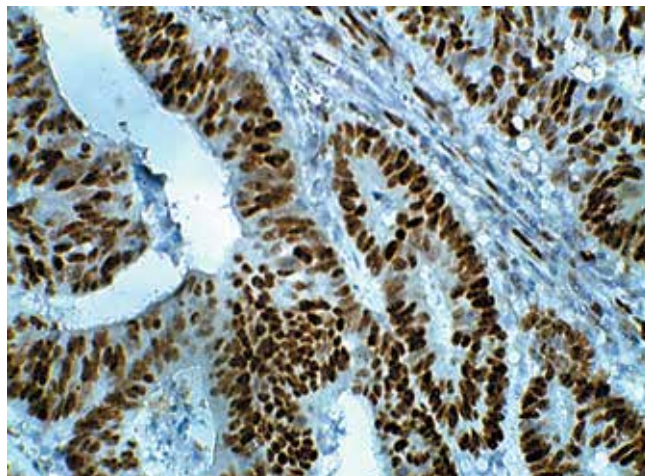
**Fig. 4.** Nuclear expression of MLH1. Immunohistochemical reaction, × 200





**Рис. 5.** Яркая ядерная экспрессия белка MSH2. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 200$

**Fig. 5.** Nuclear expression of MSH2. Immunohistochemical reaction,  $\times 200$



**Рис. 6.** Яркая ядерная экспрессия белка MSH6. Иммуногистохимическая реакция,  $\times 200$

**Fig. 6.** Nuclear expression of MSH6. Immunohistochemical reaction,  $\times 200$

раннюю диагностику. Мы располагаем наблюдением у мальчика 10 лет, у которого была диагностирована аденокарцинома G<sub>2</sub> с нейроэндокринным компонентом прямой кишки на фоне тубулярной аденомы. Комплексное морфоиммуногистохимическое исследование показало, что опухоль имела выраженную экспрессию белков, ответственных за микросателлитную нестабильность (MLH1, MSH2, MSH6), без экс-

прессии белка PMS2. Высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 (65 %), экспрессия белка MDM2 (регулятора апоптоза) подтверждают тот факт, что опухоль имеет крайне агрессивное течение и дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза. Вероятно, полученные данные о биологических свойствах самой опухоли будут крайне полезными в дальнейшем для уточнения прогноза и тактики лечения таких больных детей.

**Дата подачи:** 11.01.2017.

**Дата принятия к публикации:** 23.02.2017.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование проводилось без каких-либо сторонних финансовых средств или грантов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chen J.R., Chiang J.M., Changchien C.R. et al. Mismatch repair protein expression in Amsterdam II criteria-positive patterns in Taiwan. *Br J Surg* 2008;95(1):102–10.
2. Baris H.N., Barnes-Kedar I., Toledano H. et al. Constitutional mismatch repair deficiency in Israel: high proportion of founder mutations in MMR genes and consanguinity. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):418–27. DOI: 10.1002/pbc.25818.
3. Heath J.A., Reece J.C., Buchanan D.D. et al. Childhood cancers in families with and without Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2015;14(4):545–51. DOI: 10.1007/s10689-015-9810-3.
4. Gallinger S., Aronson M., Shayan K. et al. Gastrointestinal cancers and neurofibromatosis type 1 features in children with a germline homozygous MLH1 mutation. *Gastroenterology* 2004;126(2):576–85. PMID: 14762794.
5. Bodo S., Colas C., Buhard O. et al. Diagnosis of constitutional mismatch repair-deficiency syndrome based on microsatellite instability and lymphocyte tolerance to methylating agents. *Gastroenterology* 2015;149(4):1017–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.013.